QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER SUPPRESSIVEN WIRKUNG SYNTHETISCHER CORTICOIDE AM MENSCHEN DURCH BEOBACHTUNG DES TAGESRHYTMUS VON SERUMCORTISOL NACH EINER EINZELNEN ORALEN DOSIS VON PREDNISOLON ODER FLUOCORTOLON

Norbert Boss

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0037

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn

QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER SUPPRESSIVEN WIRKUNG SYNTHETISCHER CORTICOIDE AM MENSCHEN DURCH BEOBACHTUNG DES TAGESRHYTHMUS VON SERUMCORTISOL NACH EINER EINZELNEN ORALEN DOSIS VON PREDNISOLON ODER FLUOCORTOLON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert B o s s
aus
Tettnang
1971

) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
(SFB 51)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.P.C.Scriba
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.M.M.Forell
Dekan: Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 6.6.1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Zirkadiane Rhythmik und Regulation des endogenen Cortisolspiegels	2
Einteilung der Methoden zur Bestimmung der Suppression	4
Material und Methoden	11
Ergebnisse	13
Berechnung der Integraldifferenz	15
Vergleich zweier synthetischer Kortikoide: Prednisolon und Fluocortolon	17
Zusammenfassung	22
Patiententabellen	23
Rechenprogramm zur Berechnung der suppressiven Wirkung	26
Literaturverzeichnis	30
Lebenslauf	36

I.EINLEITUNG

Die Dauertherapie mit synthetischen Kortikoiden führt zu unerwünschten Nebenwirkungen (medikamentöses Cushing - Syndrom, Osteoporose, Ulcera etc.) und in diesem Zusammenhang auch zu einer Suppression der Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse. Diese Suppression kann in Belastungssituationen eine steroidinduzierte Nebennierenrindeninsuffizienz zur Folge haben.
Die Bemühungen um synthetische Glukokortikoide mit immer geringer werdenden Nebenwirkungen machen es notwendig, exakte Methoden zur quantitativen Messung der Nebenwirkungen am Menschen zu finden.
Mit der vorliegenden Arbeit soll die bereits veröffentliche Methode (1) zur quantitativen Erfassung der suppressiven Wirkung synthetischer Kortikoide nach einmaliger oraler Gabe diskutiert und mit anderen Verfahren aus der Literatur verglichen werden.

II. ZIRKADIANE RHYTHMIK UND REGULATION DES ENDOGENEN CORTISOLSPIEGELS.

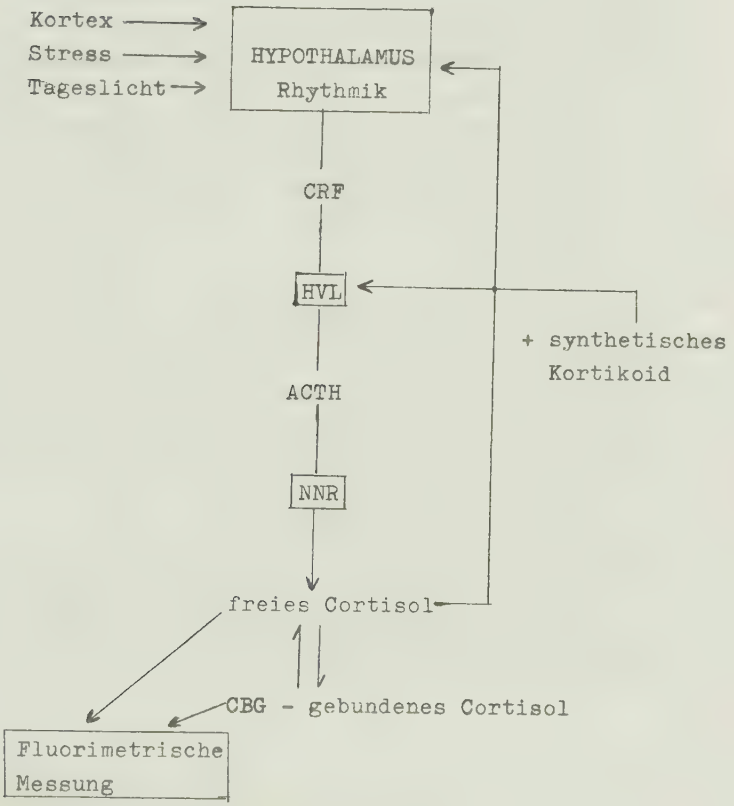
G. Pincus wies bereits 1943 auf die nachts signifikant erniedrigte 17 - Keto - Steroid Ausscheidung im Urin hin (2), die nur in Stressituationen normale oder erhöhte Tageswerte aufweist. Untersuchungen über die Rhythmik der 17 - Keto - Steroide im peripheren Blut des Menschen wurden 1953 von E. L. Bliss et al. (3) durchgeführt.
Mit dem Fortschritt physiologischer und analytischer Methoden konnte die Tagesrhythmik bis in die Kernareale des Hypothalamus verfolgt, d.h. die zirkadiane Rhythmik der ACTH Sekretion und des hypothalamischen CRF Gehaltes gezeigt werden (4;5). Weitere Arbeiten zeigten die Abhängigkeit des Cortisol - Tagesrhythmus vom Tageslicht (6) und damit auch vom Auge (7) .

Der physiologische Tagesrhythmus kann von außen durch Stress durchbrochen werden. Ein Stress führt zur schnellen Ausschüttung hoher Mengen von Cortisol über die Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse. Mit Abbildung 1 ist die Steuerung und Regulation des Serumcortisols dargestellt.
Das hier gezeigte Schema erhebt keineswegs den Anspruch auf Vollständigkeit, sondern versucht lediglich prinzipielle Funktionen zu erfassen, die zum Verständnis der Suppression durch Kortikoide benötigt werden. Neben den hier gezeigten Steuerungsmöglichkeiten muß noch ein Mechanismus existieren, der das Verhältnis zwischen freiem und dem an Transkortin gebundenem Cortisol regelt. Nach allgemeiner Ansicht sind nur das freie Cortisol oder Kortikoid biologisch aktiv und können damit die Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse hemmen (8).

Cortisol und synthetische Kortikoide hemmen die Nebennierenrinden - Funktion nicht nur auf dem Umweg über den Hypothalamus, sondern können auch die Hypophyse (9) und die Nebennierenrinde (10) direkt hemmen.

Abb.1 "Regelkreis" des endogenen Cortisols - Schema

CRF = Corticotropin Releasing Factor
HVL = Hypophysenvoderlappen
ACTH = Adrenocorticotropes Hormon
NNR = Nebennierenrinde
CBG = Cortisol Binding Globuline



III. EINTEILUNG DER METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER SUPPRESSION.

1. Tierversuche:

Die meist an Ratten durchgeführten Versuche haben 2 Vorteile:

a. Die Nebennierenrinde der Ratten schüttet kein Cortisol aus, sondern nur Corticosteron.
b. An Ratten kann nach Beendigung des Versuchs das anatomische Substrat für das Meßergebnis nachgeprüft werden.

Die 1959 erschienene Arbeit von F. G. Péron und R. J. Dorfman (11) versucht z.B. einen Vergleich zwischen den Präparaten Cortison - Acetat und 9α - Fluorocortison - Acetat. Der Parameter für die Wirkung ist hier der Nebennierengehalt an Corticosteron bzw. das Nebennierengewicht. Eine proportionale Beziehung konnte für die täglichen Dosen zwischen 3,15mg und 12,6mg Cortison - Acetat bei subcutaner Verabreichung über 7 Tage gefunden werden. Bei den Versuchen mit 9α - Fluorocortison überlebte nur 1 Ratte. Von einer exakten Dosis - Wirkungsbeziehung kann hier also noch nicht geredet werden.

Die kritische Frage für diese und alle späteren Tierversuche ist die Frage nach der Übertragbarkeit auf den Menschen. Wegen der ausgesprochenen Artspezifität der Corticosteroid - Sekretion und Wirkung muß man hier prinzipielle Zweifel haben.

2. Versuche an Menschen:

Für eine praxisgerechte Untersuchung der Beziehung zwischen Dosis und Wirkung sind Versuche an Menschen also notwendig. Die auf diesem Gebiet existierende Literatur ist sehr umfangreich.

Grundsätzlich können 3 Gruppen mit verschiedener Zielsetzung unterschieden werden:

1. Versuche, die die NNR - Funktion nach längerer Kortikoid - Medikation vergleichen (12-22)
2. Versuche, die verschiedene Medikationsschemata in ihrer Einwirkung auf die NNR - Funktion untersuchen (z.B. Intervalltherapie), (23-27)
3. Versuche, die den Einfluß kurzzeitiger oder einmaliger Kortikoidmedikation auf den Serumspiegel oder die Urinausscheidung messen (1; 28-32).

Die Autoren der Gruppe 1 stellen eine direkte Beziehung zur Klinik her: Sie zeigen die Folgen der durchgeführten Kortikoid-Langzeit-Behandlung auf die Hypothalamus - Hypophysen - NNR - Achse.
Zu diesem Zweck können Funktionsteste durchgeführt werden:

1) Mit dem ACTH - Test wird die Funktion der NNR geprüft (12; 13; 17).
2) Mit dem Lysin - Vasopressin - Test wird die Funktion von Hypophyse und NNR geprüft. (33; 34)
3) Mit dem Metopiron - Test (35) wird die 11-ß-Hydroxylase in der Nebennierenrinde gehemmt, dadurch der Serum - Cortisol - Spiegel erniedrigt und somit über Hypothalamus und Hypophyse die NNR stimuliert (vermehrte 11-ß-Desoxycortisol - Sekretion).
4) Mit der Insulin - Hypoglycämie wird ein Stress ausgelöst, der die ganze Hypothalamus - Hypophysen - NNR - Achse stimuliert. (18; 19; 21)

In der Arbeit von M. K. Jasani et al. (14) wurden alle 4 Tests nach längerer Kortikoidmedikation durchgeführt. Dabei war die Antwort auf den Insulin -

Hypoglycämie - Test fast immer vermindert. Ebenso beim Metopiron - Test. Die Antwort auf den Lysin - Vasopressin - Test war meist und beim ACTH - Test oft gegenüber der Norm vermindert. Daraus kann man entnehmen, daß jede Stufe im Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - System eine eigene Rückkopplung gegenüber dem Endglied (freies Cortisol bzw. synthetisches Kortikoid) hat. In dieser Arbeit ist jedoch keine Korrelation zu den verwendeten Kortikoiden oder zur Dosis zu finden.

Andere Veröffentlichungen zeigen eine Beziehung zwischen Tagesdosis und Wirkung bei Dauertherapie mit Kortikoiden: Bis zu 3mg Prednisolon wurde keine Beeinflussung der NNR - Funktion festgestellt. Zwischen 5mg und 10mg Prednisolon zeigten mehrere Testpersonen Ausfälle, über 10mg die meisten und über 15mg pro Tag wurde immer ein deutlicher Ausfall der Hypothalamus - Hypophysen - NNR - Achse hervorgerufen (12; 20) .

Untersuchungen zur Gruppe 2: Wegen der Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Kortikoiden wurde mit der intermittierenden Therapie versucht, die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen zu reduzieren. Bei Verlängerung des Abstandes zwischen zwei Medikationen wurden ohne Erhöhung der Gesamtdosis meist gleiche therapeutische Wirkungen erzielt. Der Nebennierenrinde soll dabei Zeit zum Erholen gegeben werden. Fragwürdig bleibt diese Methode nur bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, weil sie dabei den Therapiezielen nicht immer genügt. In der Kinderheilkunde hat sich die intermittierende Therapie dagegen weitgehend

durchgesetzt, da dadurch Wachstumsstörungen durch Hemmung des Wachstumshormons ausbleiben, oder auf ein Minimum beschränkt werden. Auch die übrigen Nebenwirkungen sollen geringer werden (20). Trotz des hohen Wertes der Untersuchungen nach Langzeitgabe synthetischer Kortikoide kann durch diese keine exakte Dosis - Wirkungs - Beziehung aufgestellt, bzw. ein Vergleich verschiedener Präparate durchgeführt werden. Für diese Fragen muß die Reaktion des Serum - Cortisols auf einmalige oder kurzzeitige Gaben synthetischer Kortikoide geprüft werden.

Arbeiten der Gruppe 3: Kurzzeit - Suppressionsversuche.
Der zirkadiane Rhythmus des Serum - Cortisols erfordert eine genaue Standardisierung der Einnahmezeit und der Entnahme der Blutprobe, da sonst unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden (36; 37). Bei abendlicher Gabe werden die Serum - Cortisolwerte länger supprimiert als bei morgendlicher Gabe gleicher Dosen des gleichen Kortikoids. A. Radvilla et al. (30) vergleichen nach einer Gabe von 0,75 mg Dexamethason, bzw. 4,0 mg Triamcinolon um 24^{00} den Tagesrhythmus des darauf folgenden Tages (8^{00} - 16^{00} - 24^{00} - 8^{00}). Dabei stellen die Autoren fest, daß die 16^{00} - und die 24^{00} - Werte durch Dexamethason stärker supprimiert werden als durch Triamcinolon in äquipotenter Dosierung.
Der Vergleich zweier Präparate schließt hier keine Dosis - Wirkungs - Beziehung mit ein. Weiterhin erscheint die Zahl der Blutentnahmen zu klein zu sein, um den Tagesrhythmus wirklich zu erfassen.

In der Arbeit von W. Hochheuser et al. (29) findet man zwei verschiedene Betrachtungsweisen:

1) Nach einer auf den Tag verteilten Medikation von 15mg oder 30mg Prednisolon bzw. Fluocortolon pro Tag über drei Tage lang wurde die Zeit bestimmt, die der Cortisol - Tagesrhythmus zur Erholung braucht.
2) Um 9 ^{00} oder um 24 ^{00} wurden 30mg Fluocortolon bzw. Prednisolon als einmalige orale Gabe verabreicht und anschließend der Tagesrhythmus des Serum - Cortisols verfolgt. Dabei wurde festgestellt, daß Fluocortolon länger wirkt als Prednisolon. Da nicht mehrere verschiedene Dosen verabreicht wurden, und auch für die Wirkung kein objektivierbarer Parameter gesucht wurde, schließt auch diese Arbeit keine Dosis - Wirkungsbeziehung ein.

Diese Erwartungen werden von L. P. Hedner in seiner Arbeit: " Quantitative Assay of the Akute Hypothalamo - Pituitary - Depressing Effekt of Corticosteroids in Man " erfüllt (31).
Hedner stellt Vergleiche zwischen den Präparaten: Dexamethason, Prednisolon, 16 - Methylen - Prednisolon und Triamcinolon an. Die orale Gabe des Kortikoids erfolgte um 24 ^{00}, zur Zeit der stärksten Suppressionswirkung. Nach 8 Stunden (8 ^{00}) wurde eine Blutprobe entnommen, in der fluorimetrisch das Serum - Cortisol bestimmt wurde. Dabei konnte Hedner bereits eine lineare Beziehung zwischen dem

Serum - Cortisolspiegels um acht Uhr nach Einnahme des Kortikoids und dem Logarithmus der Dosis feststellen. Der Genauigkeitsindex schwankte zwischen $\lambda = 0{,}19$ und $\lambda = 0{,}39$.

Eine ähnliche Methode benutzen K. H. Gillich und H. L. Krüskemper (28) . In dieser Arbeit wird die suppressive Wirkung des 16 - Methylen - 6 - Dehydrocortisol mit der Wirkung des Dexamethason verglichen.

Wie gezeigt wurde, fehlt bei beiden Arbeitsgruppen die genaue Beobachtung der Parameter Zeit und zeitabhängige Änderung der Serum - Cortisolspiegel. Bei Berücksichtigung dieser Größen sollte sich eine bessere Dosis - Wirkungsbeziehung am Menschen zeigen lassen. Daher suchten wir nach einem Parameter, der sowohl von der Wirkungsdauer der Kortikoide als auch vom Ausmaß der Suppression des Serum - Cortisolspiegels abhängt.
Die Beurteilung der Suppressionswirkung wird durch die Tatsache erschwert, daß der Serum - Cortisol - Spiegel einer eigenen Dynamik unterliegt. Daraus ergibt sich die Forderung die Dynamik des normalen Tagesrhythmus mit der Dynamik nach Medikation über die gesamte Wirkungsdauer des synthetischen Kortikoids zu vergleichen.
Dazu ist ein System notwendig, dessen Größe von 2 Achsen eines Koordinatensystems abhängig ist: Von der Zeit und von der Differenz zwischen Sollwert (Normaler Tagesrhythmus) und Istwert (supprimierte Kurve). Beide Forderungen werden vom Integral zwischen Sollkurve und Istkurve bis zu deren Schnittpunkt erfüllt (1).

Gleichzeitig wird die Forderung gestellt, Messungen in möglichst kleinen Zeitabständen durchzuführen ($\Delta t \rightarrow 0$). Blutentnahmen um 6^{00}, 9^{00}, 12^{00}, 18^{00} und 24^{00} über 48^{h} erschienen als tragbarer Kompromiß zwischen Genauigkeit der Messung und Belastung des Patienten.
Der Zeitpunkt der Medikation wurde auf 7^{00} festgesetzt, weil die Suppressionswirkung synthetischer Kortikoide morgens geringer ist als abends (36; 37) und damit auch höhere, therapeutisch interessante Dosen besser differenziert werden können.
Die einmalige orale Gabe des Kortikoids wurde gewählt, weil nach längerer Therapie ein weiterer Störeffekt die Messung beeinflußt: Die Nebennierenrinde atrophiert und erreicht nach Absetzen des Kortikoids nur noch subnormale Serum - Cortisol - Werte (11; 19; 20), während bei einmaliger Gabe nach Abklingen der Suppression sogar eine überschießende Reaktion des Regelkreises durch leicht erhöhte Serum - Cortisol - Werte zu messen ist (38).

1) Material und Methoden

Als Versuchspersonen wurden stationäre Patienten ohne endokrine oder andere schwere Erkrankungen gewählt. Die Aufteilung in den einzelnen Gruppen ist der Patiententabelle im Anhang zu entnehmen. Prednisolon (Pregna - 1,4 - dien-11ß , 17α , 21 triol - 3,20 - dion) und Fluocortolon (6α , - Fluor - 16α - methyl - pregna - 1,4-dien - 11ß , 21 - diol - 3,20 - dion) wurden als einmalige orale Dosis zur Standardisierung der suppressiven Wirkung genau um 7^{00} gegeben. Das Blut wurde ohne Aspiration durch eine Blutentnahmekanüle (ø = 1,1 mm) aus einer Vene gewonnen und in 20ml Polystyrol - Röhrchen gesammelt. Nach der Zentrifugation wurde das Serum bis zur Bestimmung bei - 20^{0} C gelagert. Die Serum - Cortisol - Konzentration wurde, wie beschrieben fluorimetrisch gemessen (39; 40). Die statistische Analyse wurde nach bekannten Formeln am Olivetti Tischcomputer Programma 102 gerechnet. Die Formeln werden jeweils bei der entsprechenden Berechnung angegeben.

Fluocortolon und Prednisolon gehen nicht als Fluorigene in die Cortisolbestimmung ein. Zum Nachweis, daß auch keine Metabolite der beiden Präparate eine Fluoreszenz erzeugen wurde zwei totaladrenalektomierten Patienten 50mg Prednisolon bzw. 50mg Fluocortolon verabreicht und der Serum - Cortisol - Gehalt über 48^{h} verfolgt. Dabei konnte kein Anstieg der Fluoreszenz beobachtet werden.

Abb.2: Basisfluoreszenz bei totaladrenalektomierten Patienten nach oraler Gabe von 50mg Prednisolon bzw. 50mg Fluocortolon um 7^{00}:

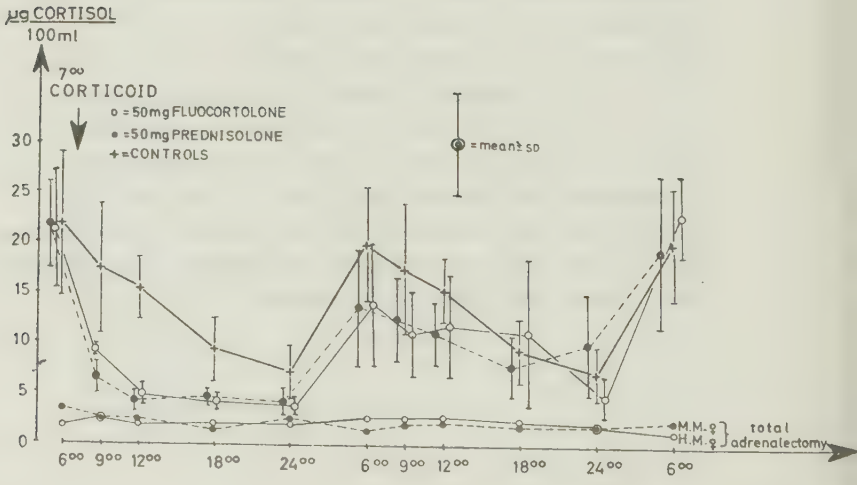
\+ = Kontrollgruppe (n = 25); normaler Tagesrhythmus ohne Kortikoidmedikation

● = Normalpersonen (n = 6); supprimierte Kurve nach oraler Gabe von 50mg Prednisolon um 7^{00}

o = Normalpersonen (n = 6); supprimierte Kurve nach oraler Gabe von 50mg Fluocortolon um 7^{00}

M.M. - ● = totaladrenalektomierte Patientin nach oraler Gabe von 50mg Prednisolon um 7^{00}

H.M. - o = totaladrenalektomierte Patientin nach oraler Gabe von 50mg Fluocortolon um 7^{00}



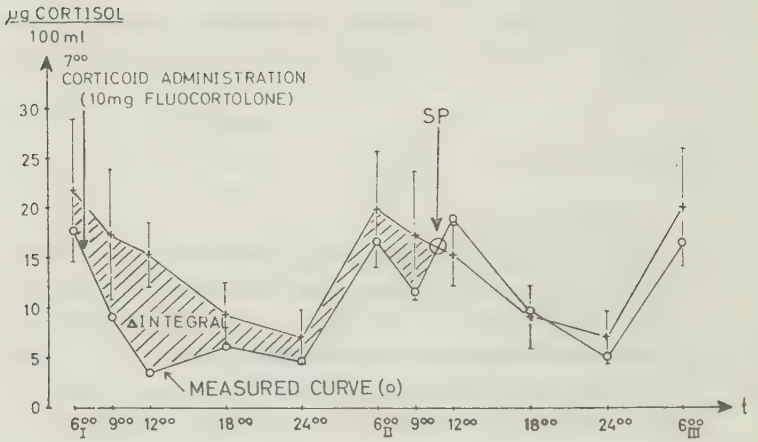
Zwei totaladrenalektomierten Patienten (M.M. ; H.M.) wurde 18 Stunden vor der 1. Cortisolbestimmung (6^{00}) kein Hydrocortison mehr verabreicht. Um 7^{00} erhielten sie 50mg Prednisolon (•) bzw. 50mg Fluocortolon (o). Es ergab sich kein Anhalt für fluoreszierende Metabolite dieser synthetischen Kortikoide. Die gemessenen " Cortisolwerte " waren nahe an der Basisfluoreszenz " cortisolfreien " Serums (1 - 2 µg/100ml) (39).

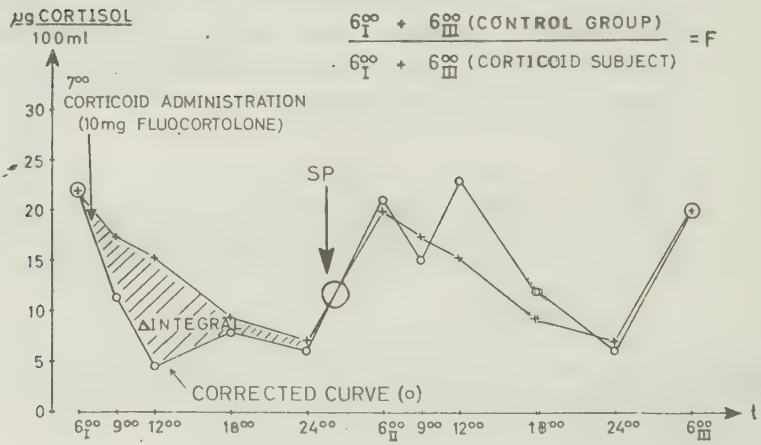
2) Ergebnisse:

Als Indikator der suppressiven Wirkung oraler Kortikoide nach einmaliger Gabe um 7^{00} wurde die Integraldifferenz zwischen dem Tagesrhythmus des Serum - Cortisols einer Kontrollgruppe (N = 25) und der jeweiligen supprimierten Gruppe gewählt. Um individuelle und eventuelle jahreszeitliche Schwankungen auszugleichen, wurde jeder Cortisolwert der Kortikoidgruppe durch den Faktor F (Abb. 3 a,b) auf das Niveau der Kontrollgruppe gebracht. Der Faktor F errechnet sich aus dem Verhältnis der Summen der nicht supprimierten Anfangs- und Endwerte (6^{00}) beider Gruppen.

$$F = \frac{6^{00}_{I} + 6^{00}_{III} \quad (\text{Kontrollgruppe})}{6^{00}_{I} + 6^{00}_{III} \quad (\text{supprimierte Gruppe})}$$

Abb.3: Beispiel für die Korrektur eines Cortisol - Tagesprofils nach einmaliger oraler Gabe von 10mg Fluocortolon um 7^{00}





Berechnung der Integraldifferenz:
Zur Bestimmung des Tagesprofils wurde um 6^{00}, 9^{00}, 12^{00}, 18^{00}, 24^{00}.....über 48^{h} Blut entnommen. Zwischen den Entnahmezeiten hat man also einen geraden Kurvenverlauf.
Die Integraldifferenz beider Kurven konnte dadurch in einfach geometrische Figuren (Trapeze) zerlegt werden.

$$\int_0^{48} \Delta = F_1 + F_2 + :..... + F_{n-1} + F_n$$

Die Suppression wurde während ihrer ganzen Dauer, also bis zum Schnittpunkt mit der Kontrollgruppe berücksichtigt. Als Endfigur ergibt sich daher ein Dreieck (F_n).
Die einzelnen Flächen können einfach durch folgende Formeln berechnet werden, wobei für y die Serum - Cortisol - Konzentration eingesetzt werden müssen. Die Werte der Kontrollgrupre sind mit dem Index N (= Normal) gekennzeichnet.

$$F_1 = (y_{No} - y_o) + (y_{N1} - y_1) \cdot \frac{t}{2}$$

$$F_2 = (y_{N1} - y_1) + (y_{N2} - y_2) \cdot \frac{t}{2}$$

$$F_3 = ...$$

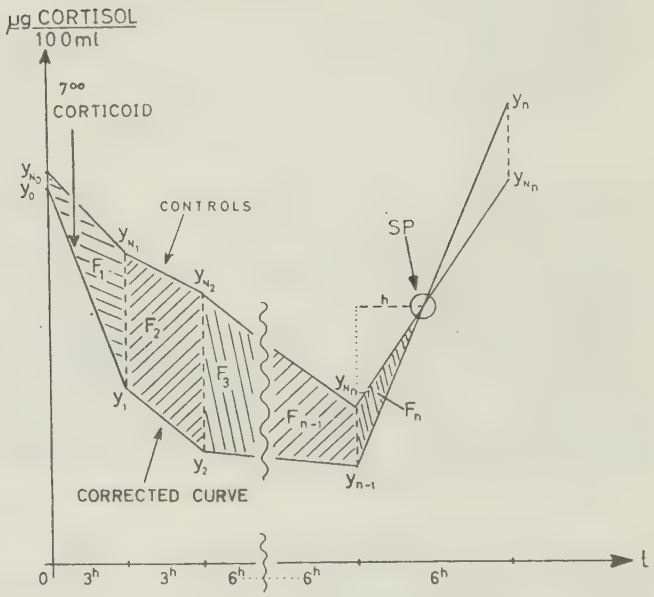
.

.

$$F_{n-1} = (y_{Nn-2} - y_{n-2}) + (y_{Nn-1} - y_{n-1}) \cdot \frac{t}{2}$$

$$F_n = (y_{Nn-1} - y_{n-1}) \cdot \frac{h}{2}$$

Abb. 4 : Schema zur Berechnung der Suppressionswirkung synthetischer Kortikoide nach einmaliger oraler Gabe:



Die Rechenschritte 1 (Korrektur) und 2 (Integralberechnung) wurden zusammengefaßt und von Herrn Dr. Peter v. Breitenlohner (München) für den Olivetti Tischcomputer Programma 102 programmiert.

Vergleich zweier synthetischer Kortikoide: Prednisolon und Fluocortolon.

Beim Vergleich der suppressiven Wirkung von Prednisolon und Fluocortolon konnte in beiden Fällen eine lineare Abhängigkeit zwischen der Wirkung ($\int_0^{SP} \Delta$) und dem Logarithmus der Dosis gefunden werden.

Bereits die einmalige Gabe von 2,5mg Fluocortolon ergab eine signifikante Integraldifferenz zur Kontrollgruppe ($p < 0{,}0125$)

Die Wirkungsunterschiede zweier Präparate werden bei der hier gewählten Betrachtungsweise durch die unterschiedliche Steigung und den Achsenschnittpunkt der Geraden definiert. Die Suppressionswirkung läßt sich also als einfache Gerade darstellen und mit der Wirkung anderer Präparate vergleichen.

$$\int_0^{SP} \Delta = b \cdot \log \text{Dosis} + a$$

Abb. 5 : Die suppressive Wirkung ($\int_0^{SP} \Delta$) von Prednisolon (●) und von Fluocortolon (o) als Funktion des Logarithmus der Dosis in mg .

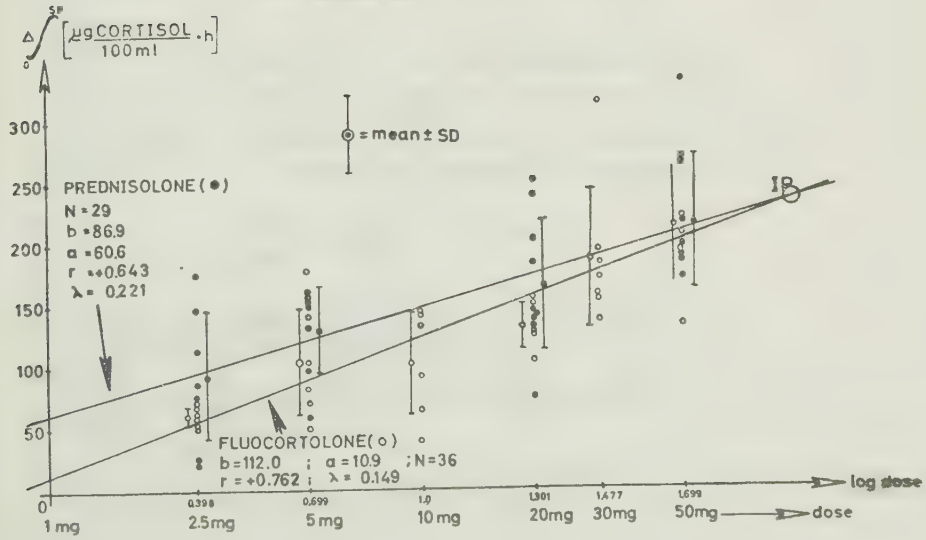
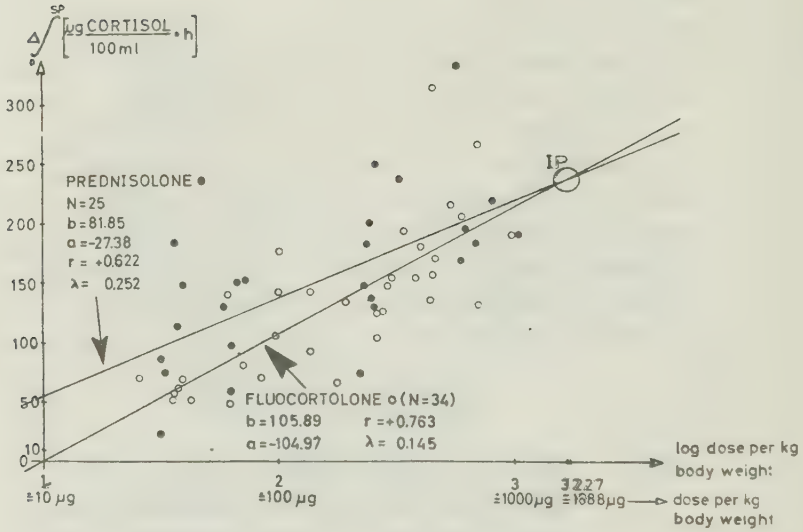


Abb. 6 : Die suppressive Wirkung (Δ^{sp}) von Prednisolon (•) und von Fluocortolon (o) als Funktion des Logarithmus der Dosis in µg pro kg Körpergewicht.



Die Geraden wurden für die absolute Dosis und die Dosisangabe in $\frac{\mu g}{kg}$ (Körpergewicht) am Olivetti - Tischcomputer Programma 102 nach folgenden Gleichungen gerechnet:

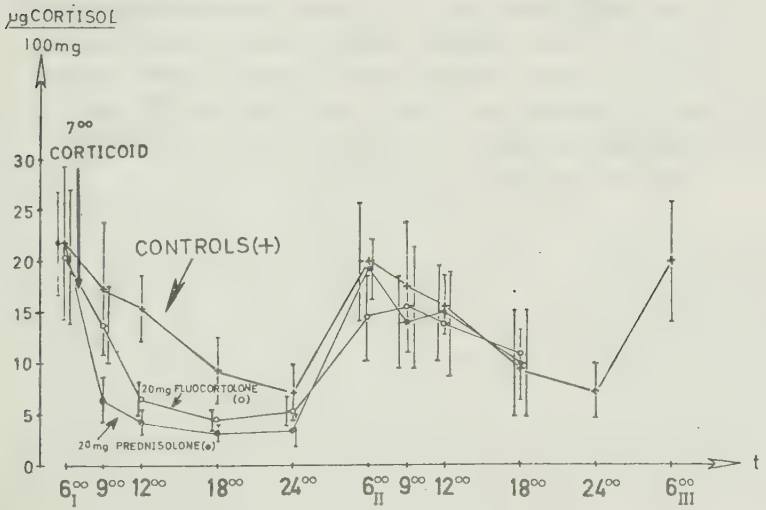
$$\text{Steigung} \quad b = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\Sigma x^2 - N\bar{x}^2}$$

$$\text{Korrelation} \quad r = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\Sigma x^2 - Nx^2).(\Sigma y^2 - Ny^2)}}$$

$$\text{Genauigkeitsindex} \quad \lambda = \frac{s_b}{b} \quad ; \quad s_b = \frac{s_y}{s_x} \cdot \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}$$

Der Genauigkeitsindex ist mit $\lambda = 0{,}145$ bzw. $\lambda = 0{,}252$ für eine biologische Untersuchung erstaunlich gut. Der Unterschied der Steigungen beider Geraden ist nur von geringer Signifikanz ($p < 0{,}15$). Ein Schnittpunkt, d.h. der Punkt äqipotenter Suppression gleicher Dosen muß dennoch angenommen werden, da der Unterschied der absoluten Glieder a_1 und a_2 signifikant ist ($p < 0{,}05$) und die Signifikanz der Unterschiede bei steigender Dosierung abnimmt. Das absolute Glied a bedeutet die Suppression bei der fiktiven Dosis 1mg (Abb. 5) bzw. $1 \frac{\mu g}{kg}$ (Abb. 6)
Das Prednisolon wirkt also bei geringer Dosis etwas stärker suppressiv als Fluocortolon, während bei höherer Dosierung beide Präparate etwa gleich starke Suppressionswirkung hervorrufen.
Der Grund für die unterschiedliche Wirkung von Prednisolon und Fluocortolon beruht auf der unterschiedlichen Suppressionsdynamik.

Abb. 7 : Suppresionsdynamik nach einmaliger oraler Gabe von 20mg Prednisolon (•) (n = 9) bzw. 20mg Fluocortolon (o) (n = 5) um 7^{00} .



In Abbildung 7 ist Suppressionsdynamik für beide Gruppen bei 20mg dargestellt.
Die Wirkung tritt bei Prednisolon schneller und stärker ein, während Fluocortolon eine längere Suppression hervorruft. Mit steigender Dosis gleicht sich die Schnelligkeit des Wirkungseintritts aus, während die längere Wirkungsdauer immer stärker zum tragen kommt. Dieser Effekt wird von der Integralmethode berücksichtigt. Das Suppressionsverhältnis zweier synthetischer Kortikoide kann mit der hier gezeigten Methode für jede gewünschte Dosis angegeben werden.
Beispiel: Präparate a) Fluocortolon und b) Prednisolon

Gleichungen: a): $\int^{sp} = 105,89 \times \log Dosis - 104,97$

b): $\int^{sp} = 81,85 \times \log Dosis - 27,38$

K = Suppresive Wirkung von Fluocortolon und Prednisolon

Für die Dosis 100 $\frac{\mu g}{kg}$: $K = \frac{105,89 \times \log 100 - 104,97}{81,85 \times \log 100 - 27,38}$

$K = 0,78$

Für die Dosis 1000 $\frac{\mu g}{kg}$: $K = \frac{105,89 \times \log 1000 - 104,97}{81,85 \times \log 1000 - 27,38}$

$K = 0,97$

Das bedeutet, daß Fluocortolon bei einer Dosierung von 100 $\frac{\mu g}{kg}$ etwa die 0,8 - fache Suppressionswirkung auf die Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden- Achse im Vergleich zu Prednisolon entwikkelt, während bei einer Dosis von 1000 $\frac{\mu g}{kg}$ die Suppression beider Präparate sich nur unwesentlich unterscheidet (K = 0,97).

Mit der hier gezeigten Methode läßt sich zweifellos nicht nur die Suppressionswirkung synthetischer Kortikoide untersuchen. Die Methode der Differenzintegrale kann genauso für jede Beeinflussung eines biologischen Systems (Regelkreises) durch exogene Zufuhr eines Pharmakons (Störfaktors) angewendet werden, wenn ein Glied des Regelkreises und dessen Antwort auf den Störfaktor direkt und ohne Verzögerung gemessen werden kann.

Zusammenfassung:

Die Literatur zur Suppressionswirkung synthetischer Kortikoide auf die Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrindenachse wurde besprochen. Die suppresive Wirkung von Prednisolon und Fluocortolon wurde analysiert, und die Entwicklung eines eigenen Modells wurde begründet.

TABELLE DER ZUR UNTERSUCHUNG HERANGEZOGENER PATIENTEN

I.) FLUOCORTOLON

1.) 2,5 mg

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Diagnose
But.	25	70	cerebrale Anfälle
de C.	35	96	supraventr.parox. Tachycardie
Eck.	20	66	M.Epstein
Gas.	25	63	Pulmonalstenose
Lss.	43	68	chron.Hepatitis
Obe.	56	58	Bandscheibenprolaps

2.) 5 mg

Amo.	26	70	Aorteninsuffizienz
Die.	60	80	Ulcus ventr.
Fie.	22	80	Bandscheibenleiden
Hra.	19	58	Axillaris-Parese
Sch.Jos.	48	61	chron.Hepatitis
Zau		48	

3.) 10 mg

Bit.	33	72	Discusprolaps
Bre.	30	85,5	Verdacht auf M.Boeck
Der.	26	51,5	genuine Epilepsie
Eig.	20	66	Ulcus duodeni
Mas.	58	47,5	Stiff-man Syndrom
Wid.	54	50	Discusprolaps

4.) 20 mg

Mai.	69	71	spast.Parese
Var.	31	76	veg.Labilität
War.	52	66	hirnatroph.Prozeß
Wit.	36	73	cerebr.Krampfanfälle
Wöh.	58	67	Gewichtsverlust

5.) 30 mg

Bur.	19	67	Depressionen
Eis.	57	64	Achlorhydrie, Hyperventilations-Syndrom
Fal.	34	65	Ulcus duodeni
För.	62	86	Herzinsuffizienz
Hof.	45	73	chron.rez.Cholangitis
Rem.	29	65	bronchialer Infekt
San.	63	77	chron.Polyarthritis, Fettleber

	Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Diagnose
6.)	50 mg			
	Bau.	40	70	Subacidität
	Bra.	60	51	chron.asthm.Emphysem-Bronchitis,Prostatitis
	Kak.	72	65	Chorea senilis
	May.	20	92	aliment.Adipositas, lab.Hypertonie
	Sch.	31	71	rez.Thrombophlebitis
	Wie.	46	78	Intercostalneuralgie
	n = 36 $\bar{x} \pm s$	41,5 ± 15,5	70,1 ± 11,7	
II.)	PREDNISOLON			
1.)	2,5 mg			
	Hei.	36	67	Schädel-Hirntrauma
	Klu.	28	76	Zieve-Syndrom
	Knö.	37	79	Herzrhythmusstörungen
	Lan.	55	66	exkret.Pankreasinsuff.
	Sch.	26	80	Aortenisthmusstenose
	Spe.	56	80	Zustand nach Hyperthyre
	Zim.	21	101	Adipositas
2.)	5 mg			
	Ham.	46	83	Bandscheibenprolaps
	Hum.	28	79	cerebr.Anfallsleiden
	Kri.	19	73	Pulmonalstenose
	Lec.	32	78	lab.Hypertonie, lat. Diabetes mell.
	Pas.	46	68	Zustand n. Laminektomie
	Rei.	35	55	atroph.Gastritis
	Sto.	27	61	Prostatitis
3.)	20 mg			
	Gol.	72	74,9	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Grü.	40	89	Herz- u. Kreislaufkrankh
	Hie.	44	80,5	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Hüt.	38	59,3	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Kau.	49	76,4	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Kno.	20	84,3	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Sch.			Herz- u.Kreislaufkrankh
	Spi.	60	78,2	Herz- u.Kreislaufkrankh
	Zec.	59	81,7	Herz- u.Kreislaufkrankh

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Diagnose
4.) 50 mg			
Bru.	42	61	M.Pringle
Grü.	43	72	Leberzellverfettung
Kot.	27	86,5	Caudasyndrom
Mer.	68	48,5	Emphysembronchitis
Mös.	49	78	stenocard.Beschwerden
Rau.	47	82	o.B.
n = 29 $\bar{x} \pm s$	41,0 ± 14,0	75,2 ± 11,1	
III.) Kontrollgruppe			
Ber.	19	56,5	Ductus botalli
But.	25	70	
Deb.1)	65	70	Op.subdur.Hämatom
Deb.2)	65	70	Op.subdur.Hämatom
Ech.1)	32	74,5	Zieve-Syndrom
Ech.2)	32	74,5	Zieve-Syndrom
Gas.	25	63	Pulmonalstenose
Gro.1)	38	84	Zust.n.Bandscheiben-Op.
Gro.2)	38	84	Zust.n.Bandscheiben-Op.
Hei.	47	69	Ulcusleiden
Hol.			Z.n.Op.Inselzelltumor
Jal.			
Jäg.	59	70	
Kak.	72	65	Chorea senilis
Lan.	24	90	Polyneuritis
May.	20	92	Adipositas
Obe.	56	58	Discusprolaps
Ple.1)	34	70	Carotisverschluß re.
Ple.2)	34	70	Carotisverschluß re.
Sch.1)	51	88	Tabes dorsalis
Sch.2)	51	88	Tabes dorsalis
Schü.	67	86	Hemiparese
Wie.	46	78	Intercostalneuralgie
Wu.1)			
Wu.2)			
n = 25 $\bar{x} \pm s$	41,7 ± 16,1	73,0 ± 10,6	
IV.) TOTALADRENALEKTOMIERTE			
Hal.M.♀	46		
Mai.M.♀	43		

PROGRAMM ZUR BERECHNUNG DER FLÄCHE ZWISCHEN DEN CORTISOLWERTEN DER KONTROLLGRUPPE UND DEN SUPPRIMIERTEN WERTEN EINES NORMALPATIENTEN NACH VERABREICHUNG EINER EINMALIGEN ORALEN CORTICOID-DOSIS UM 7^{00} (mit Korrektur nach Abb. 1b und Berechnung nach Abb. 2).

ZUR VERWENDUNG AM TISCHCOMPUTER OLIVETTI PROGRAMMA 102.

Die Codierung wurde von Dr. Peter v. Breitenlohner durchgeführt, dem ich hiermit herzlich danken möchte.

Folgende Symbole gelten:

$x_1 \ldots\ldots x_{11}$ = Cortisolwerte des Patienten

$Y_1 \ldots\ldots Y_{11}$ = Cortisolwerte der Kontrollgruppe

F = Korrekturfaktor (siehe Abbildung 1b)

F = Fläche

n = $(y_n - x_n)$

olivetti programma 101

Elektronischer Tisch-Computer
Programmierungsblatt

Arbeit: $\Delta \int_0^{\cdot} \frac{\mu g\ CORTISOL}{100\ ml} \cdot dt$

Datum Mon.	Jahr	Klasse	Archiv Nr.	Anzahl der Karten	Progr. Befehle	Dezimalstellenrad
01	70		2			4

Progr.-Befehle Adresse	Funktion	M	A	R	B B/	B	C C/	C	D D/ 120	D 107	E E/ 96	E 83	F F/ 72	F 59
C/	W	Sprung nach	B/W	wenn	A>0									
C/	↕		Δ_{n-1}				Δ_n							
C/	+		$\Delta_n + \Delta_{n-1}$											
C	×		$-\Delta F$						F = Fläche					
B/	↕		F_{n-1}		ΔF									
B/	−		F_n											
B/	↕		"		F_n									
	Z													
A	V	Intervall der	Länge		$t = 3$									
	−		Δ_n											
A/	↑	1,5												
R	−													
D/	↓													
C	↑							$L/2 = 1,5$						
C	V													
B/	W		Δ_n		F		Δ_{n-1}	$L/2$						
C/	−		$\Delta_n - \Delta_{n-1}$											
C/	↕		Δ_{n-1}				$\Delta_n - \Delta_{n-1}$							
A	×		$(\Delta_{n-1})^2$											
C	×													
C/	:		ΔF											
B/	+		F											
/	◊													
A	◊													

Druck-Nr. 44 003

Blatt-Nr. 2

olivetti programma 101

Elektronischer Tisch-Computer
Programmierungsblatt

Arbeit	Datum Mon.	Jahr	Archiv Klasse	Nr.	Anzahl der Karten	Progr. Befehle	Dezimalstellenrad
$\Delta \int_0^{SP} \frac{\mu g\ CORTISOL}{100\ ml} \cdot dt$	01	70		1	1		4

Progr.-Befehle Adresse	Funktion	M	A	R	B B/	B	C C/	C	D D/ 120	D 107	E E/ 96	E 83	F F/ 72	F 59
A	Y								⋮		Y_1	$Y_1 + Y_{11}$		
B/	*				0									
	S	X_1												
B	↑					X_1								
	↕		X_1											
	S	X_{11}												
	+		$X_1 + X_{11}$											
	↕	$X_1 + X_{11}$												
E	↓		$Y_1 + Y_{11}$											
	⋮		Ⓕ						Ⓕ = Faktor (siehe Abb. 1b)					
B	↕		X_1			Ⓕ								
B	×		$F \cdot X_1$											
E/	−		Δ_1											
C/	↕						Δ_{n-1}							
A	Z													
A/	↑	} 3 (Intervall)												
D/	↕													
C	↑													
	S	X_n												
	↓		X_n											
B	×		Ⓕ $\cdot X_n$											
	S	Y_n												
	−		Δ_n											

olivetti programma 101

Elektronischer Tisch-Computer
Programmierungsblatt

Arbeit	Datum Mon.	Jahr	Archiv Klasse	Nr.	Anzahl der Karten	Progr. Befehle	Dezimal-stellenrad
$\Delta \int_0^{\text{SP}} \frac{\mu g\ \text{CORTISOL}}{100\ ml}\, dt$	01	70		3			4

Progr.-Befehle Adresse	Funktion	M	A	R	B		C		D		E		F	
					B/	B	C/	C	D/ 120	D 107	E/ 98	E 83	F/ 72	F 59
/	◊													
/	◊													
/	◊													
/	◊													
	Y													
A	W													
/	◊													
B/	◊													
/	◊													
/	◊													
/	◊													
/	◊													
	Z													

LITERATURVERZEICHNIS

1. Boss,N., F.Kluge, O.A.Müller, C.R.Pickard and P.C.Scriba:
Quantitative assay of the suppressing effect of synthetic corticoids in man.
Acta endocr. 67, 508, (1971)

2. Pincus,G.:
A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men.
J. clin. Endocr. 3, 195, (1943)

3. Bliss,E.L., A.A.Sandberg, D.H.Nelson, K.Eik-Nes:
The normal levels of 17 - OH - corticosteroids in the peripheral blood of man.
J. clin. Investig. 32, 818, (1953)

4. David-Nelson,M.A.,A.Brodish:
Evidence for a diurnal rhythm of CRF in the hypothalamus.
Endocrinology 85, 861, (1969)

5. Retienne,K., F.Schulz:
Circadian rhythmicity of the hypothalamic CRH and its central nervous regulation.
Horm. metab. res. 2, 221, (1970)

6. Orth,D.N., D.P.Island:
Light synchronisation of the circadian rhythm in plasma cortisol (17 - OHCS) concentration in man.
J. clin. Endocr. 29, 479, (1969)

7. Hollwich,F.,B.Dieckhues:
Endokrines System und Erblindung.
Dtsch. med. Wschr. 9, 363, (1971)

8. Slaunwithe,W.R., G.N.Lockie, N.Back, A.A.Sandberg:
Inactivity in vivo of transcortinbound cortisol.
Science 135, 1062, (1962)

9. Russel,S.M., A.S.Dhariwal, S.M.McCann, F.E.Yates:
Inhibition by dexamethason of the in vivo pituitary response to corticotropin-releasing-factor (CRF).
Endocrinology 85, 512, (1969)

10.Hill,C.D., B.Singer:
Inhibition of the response to pituitary adrenocorticotropic hormone in the hypophysectomized rat by circulatory corticosterone.
J. clin. Endocr. 42, 301, (1968)

11.Péron,F,G., R.J.Dorfman:
A method for the evaluation of adrenocorticotropic Hormone supressing action of corticoids.
Endocrinology 64, 431, (1959)

12.Landon,J., V.Wynn, V.H.T. James, J.B.Wood:
Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoids.
J. clin. Endocr. 25, 602, (1965)

13.Amatruda,T.T., M.M.Hurst, N.D.d'Esposo:
Certain endocrine and metabolic facets of the steroids withdrawal syndrome.
J. clin. Endocr. 25, 1207, (1965)

14.Jasani,M.K., J.A.Boyle, W.R.Greig, T.G.Dalakos, M.C.K.Browning, A.Thompson, W.W.Buchanan:
Corticosteroid - induced supression of the hypothalamo - pituitary - adrenal axis:
Observations on Patients given oral corticoids for rheumatoid arthritis.
Quarterly J. Med. 36, 261, (1967)

15.Graber,A.L., R.L.Ney, W.E.Nicholson, D.P.Island, G.W.Liddle:
Natural history of pituitary - adrenal recovery following long - term supression with corticosteroids
J. clin. Endocr. 25, 11, (1965)

16.Ingle,D.J., E.C.Kendall:
Atrophy of adrenal cortex of rat produced by administration of large amounts of cortin.
Science 86, 245, (1937)

17.Jakobson,T., M.Sundberg, M.L.Kotovirta:
Pituitary - adrenal funktion in Patients given long - term steroid therapy.
Acta endocr. 59, 76,(1968)

18.Moses,A.M., M.Miller:
Assessment of pituitary reserve in subjects pretreated with dexamethasone.
Metabolism 18, 376, (1969)

19.Livanou,T.,D.Ferriman, V.H.T.James:
The response to stress after corticosteroid therapy.
Proc. of the Royal Soc. of Med. 58, 1013, (1965)

20.Bethge,H:
Die steroidinduzierte NNR - Unterfunktion. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie.
Klin. Wschr. 48, 317, (1970)

21.Malone,D.N.S., I.W.B. Grant, I.W.Percy - Robb:
Hypothalamo - pituitary - adrenal function in asthmatic patients receiving long - term corticosteroid therapy.
The Lancet II, 733, (1970)

22.Westerhof,L.:
Recovery of adrenocortical function during long - term treatment with corticosteroids.
Brit. Med. Journ. 4, 534, (1970)

23.Ackerman,G.L., C.M.Nolan:
Adrenocortical responsiveness after alternate - day corticosteroid therapy.
New Engl. J. Med. 278, 405, (1968)

24.Harter,J.G., W.J.Reddy, G.W.Thorn:
Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen.
New Engl. J. Med. 269, 591, (1963)

25.Rabhan,N.B.:
Pituitary - adrenal supression and Cushing's syndrome after intermittent dexamethasone therapy.
Annals of Internal Med. 69, 1141, (1969)

26.Walton,J.:
Alternate day vs. shorter - intervall steroid administration.
Archives of Internal Med. 126, 601, (1970)

27.Bethge,H.:
Alternierende Corticoidtherapie.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1254, (1971)

28.Gillich,K.H., H.L.Krüskemper:
Dose response comparison between dexamethasone and 16 - methylene - 6 - dehydrocortisol in the sh short - term supression test.
Horm. Metab. Res. 2, 106, (1970)

29.Hochheuser,W., A.Gerb, M.Müller - Bardoff, H.Thiele:
Klinisch - experimentelle Untersuchungen zur Hemmwirkung verschiedener Corticoide.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2488, (1969)

30.Radvila,A., W.Detwiler, R.Rohner, H.Studer:
Die Bremswirkung antiinflammatorisch äquipotenter Dosen von Dexamethason und Triamcinolon auf den Sekretionsrhythmus der Nebennierenrindensteroide.
Schweiz. med. Wschr. 99, 709, (1969)

31.Hedner,L.P.:
Quantitative assay of the acute hypothalamo - pituitary depressing effect of corticosteroids in man.
J. Endocr. 37, 57, (1967)

32.Ceresa,F., A.Angeli, G.Boccuzzi, G.Molino:
Once - a - day neurally stimulated and basal ACTH - secretion phases and their response to corticoid inhibition.
J. clin. Endocr. 29, 1074, (1969)

33.Landon,J., V.T.H.James, D.J.Stoker:
Plasma - cortisol response to lysine-vasopressin, comparison with other tests of human pituitary - adrenocortical funktion.
The Lancet 4, 1156, (1965)

34.Labhart,A., J.Fischer, J.Müller, W.Ziegler:
Endokrinologische Diagnostik von Nebenniere und Nebenschilddrüse.
Der Chirurg 40, 289, (1969)

35.Jenkins,J.S., S.G.Elkington:
Metapyrone and pyrogen in the assessment of pituitary adrenal function after removal of pituitary adenoma.
The Lancet II, 991, (1964)

36.Nichols,T., C.A.Nugent, F.H.Tyler:
Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids.
J. clin. Endocr. 25, 343, (1965)

37.Schulz,F., Retienne,K.:
Tierexperimentelle und klinische Befunde bei therapeutischer Anwendung von Corticosteroiden zu verschiedenen Tageszeiten.
Klin. Wschr. 49, 100, (1971)

38.Kracht,J.:
Sog. Rebound - Phänomen an der NNR nach Zufuhr von Glucocorticoiden.
Endokrinologie 35, 290, (1958)

39.Kluge,F. A.C.Gerb, N.Boss, R.Fahlbusch, P.C.Scriba:
Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR - Insuffizienz.
Klin. Wschr. 48, 929, (1970)

40.Scriba,P.C., A.C.Gerb, F.Kluge, N.Boss, O.A.Müller:
Eine verbesserte fluorimetrische Serumcortisolbestimmung.
Zschr. analyt. Chemie 252, 284, (1970)

LEBENSLAUF

Am 23. 2. 1946 wurde ich als Sohn des Nervenarztes Dr. med. A. Boss und seiner Frau Nina in Tettnang geboren.

1951 zogen wir nach Schwenningen / N. Dort besuchte ich von 1952 bis 1956 die Volksschule und von 1956 bis April 1961 das Gymnasium. Im April 1961 zogen wir nach München. Hier besuchte ich die Luitpold- Oberrealschule.

Nach dem Abitur begann ich trotz anfänglicher Bedenken im Wintersemester 1965/66 mein Medizinstudium. Im vorklinischen Teil fesselten mich vor allem die Fächer Physik und Physiologie. Im 3. klinischen Semester begann ich bei P.D. Dr. med. P.C. Scriba an der II. Med. Klinik München meine Doktorarbeit. Im Laufe dieser Arbeit entwickelte sich meine Begeisterung für die experimentelle Endokrinologie und mein Interesse an der Medizin.

Seit dem 4. Februar 1970 bin ich verheiratet und seit dem 14. April 1970 Vater eines Mädchens.

Am 23. 6. 1971 legte ich das Staatsexamen ab und begann am 1. 9. 1971 die Medizinalassistentenzeit abzuleisten.